Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Schrader

Die Vererblichkeit der an dem Rezeptor A volumenometrisch bestimmten Rezeptorstärke

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

HANS HOLZ
aus Wilhelmshaven

Halle (Saale) 1938

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Schrader

Die Vererblichkeit der an dem Rezeptor A volumenometrisch bestimmten Rezeptorstärke

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

HANS HOLZ
aus Wilhelmshaven

Halle (Saale) 1938

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät.
1. Berichterstatter: Doz. Dr. Ponsold.
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Schrader.
Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1937.

Meinen lieben Eltern.

Zur Erhaltung der Rassenreinheit unseres Volkes, die in den Nürnberger Gesetzen ihren gesetzlichen Niederschlag fand, und zum Schutze der Mutter ist die Feststellung der Vaterschaft sowohl für Volk und Staat, als auch für das Einzelindividuum von allergrößter Bedeutung. Zur Bestimmung der Vaterschaft stehen bisher nur die klassischen Blutgruppen A, B, AB, O und die Faktoren M und N zur Verfügung. Hierbei ist es bisher unmöglich gewesen, eine positive Diagnose zu stellen. Es bestand nur die Möglichkeit, bestimmte Personen auszuschließen. Man kann nur noch den in Frage kommenden Personenkreis weiter einengen, indem man die Blutuntergruppen A_1 und A_2 bestimmt.

Es besteht nun die begründete Aussicht, diesen Personenkreis noch weiter einzuengen, wenn man die quantitativen Unterschiede in der Agglutination in Betracht zieht. Auf diese quantitative Unterschiede in der Agglutination ist schon von verschiedenen Autoren hingewiesen worden.

Doch die Erwartung, die man in diesen Weg gesetzt hatte, haben sich nicht erfüllt, da man nur das Agglutinin titrierte, dessen Agglutinationskraft sich als sehr unbeständig erwiesen hat.

Deshalb wendet sich Moskow bei seinen Untersuchungen, da es aussichtslos ist, bei Bestimmung von Vaterschaftsfragen den Agglutinintiter zu verwenden, den Agglutinogenen zu. Die Agglutinogene sind nach Ansicht von Hirßfeld durch erbliche Einflüsse determinierte Zelleigenschaften der roten Blutkörperchen und folglich „primäre primitive Faktoren". Dagegen sind die Agglutinine etwas sekundäres, da die Eigenschaften des Serums nur als Produkte der Zelle betrachtet werden können, deren Mechanismus noch dunkel, aber nicht von Erbeinflüssen bestimmt ist. Das Agglutinogen ist es, das wie Lattes sagt, ein gegebenes Blut individualisiert, weil es eine primäre, vererbliche, unveränderliche Eigenschaft darstellt, während das Agglutinin sich sekundär entwickelt, mit seiner Intensität von äußeren Bedingungen abhängig ist und eine Reaktion des Organismus auf verschiedene Reize darstellt.

Moskow bediente sich bei seinen Untersuchungen über die Vererbung des elterlichen Blutagglutinationstiter (gemeint ist die Rezeptorstärke) folgender Technik. Er stellt zunächst eine 2 %ige Suspension von roten Blutkörperchen der zu untersuchenden Personen her. Die Agglutinationsempfindlichkeit bestimmt er gegen Verdünnungsreihen frischer Agglutinine Anti-A und Anti-B. Gleichzeitig bestimmt er die Agglutinationsstärke des dazugehörigen Serums gegen Reihenverdünnungen einer 2 %igen Aufschwemmung von Testerythrozyten A und B, die immer frisch von denselben Personen entnommen werden. Die Agglutination wird auf Objektträgern durch Mischung von je einem Tropfen Serum und Erythrozytensuspension ausgeführt und nach 25 Minuten unter dem Mikroskop bei Zimmertemperatur abgelesen.

Bei seinem Untersuchungsmaterial von 12 Familien kommt er zu guten Ergebnissen. Er weist nach, daß zwischen der Empfindlichkeit der kindlichen und elterlichen Agglutinogene eine Identität besteht, daß sich also „der Titer der elterlichen Agglutinogene auf die Kinder vererbt". Denn in allen von ihm untersuchten Familien besitzen die kindlichen Agglutinogene die gleiche Empfindlichkeit wie die entsprechenden elterlichen Agglutinogene.

Bei seiner außerdem vorgenommenen Bestimmung des Agglutinintiters konnte er keinen Zusammenhang zwischen den elterlichen und den kindlichen Agglutininen finden. Ferner weist er die Beständigkeit des Agglutinogentiters nach durch Untersuchungen in verschiedenen Jahren an ein und derselben Familie.

Moskow bestimmt also die Agglutinogenstärke mittels Titrierens. Er geht demnach bei seinen Untersuchungen von variierten Serummengen (Verdünnungsreihen) und konstanten Blutkörperchenmengen aus, um den Titer zu bestimmen. Trotz der guten Ergebnisse, die seine Untersuchungen gezeitigt haben, hat diese Methode doch ihre Nachteile. Denn es werden große Serum- und verhältnismäßig große Blutmengen benötigt, außerdem nimmt die einzelne Untersuchung sehr viel Zeit in Anspruch.

Deshalb wurden die nachfolgenden Untersuchungen nach dem vereinfachten Absorptionsverfahren in Kapillarröhrchen nach Ponsold durchgeführt. Nach dieser Methode ist es möglich

1. bei geringem Serumverbrauch
2. mit geringen Blutmengen
3. in verhältnismäßig kurzer Zeit

die Bestimmung der Rezeptorstärke des zu untersuchenden Blutes vorzunehmen. Im Gegensatz zu Moskow wird die Rezeptorstärkebestimmung nach Ponsold nicht mittels Titrierens, sondern durch Volumenbestimmung der Absorptionsblutkörperchenmenge vorgenommen; und zwar bei der Vorlage von bestimmten Serummengen und unter Zugabe von variierten Blutkörperchensedimentmengen.

Anwendung von „Liquoid Roche" zur Verhinderung der Gerinnung des in Kapillarröhrchen aufgefangenen Blutes.

Ehe mit den eigentlichen Untersuchungen begonnen werden konnte, waren noch einige Schwierigkeiten zu überwinden. Da für die Untersuchungen das Blut einer ganzen Familie nötig war, mußte es in den Wohnungen der betreffenden Familien abgenommen werden. Und zwar wurde dieses Blut in Kapillarröhrchen von 1 Millimeter Durchmesser und 10 Zentimeter Länge aufgezogen. Es war nun nicht immer möglich, das Blut sofort zu untersuchen, oft mußte das Blut sogar 24 Stunden stehen, ehe es bearbeitet werden konnte. Um dann noch eine regelrechte Untersuchung durchführen zu können, bedurfte es eines Mittels, das die Gerinnung verhindert.

Bisher war es nicht möglich, frisches in Kapillarröhrchen abgenommenes Blut über kürzere oder längere Zeit hin ungeronnen zu

erhalten. Auch das Durchspülen der Kapillarröhrchen mit Oxalat und Natrium citricum oder das Zusetzen dieser beiden Flüssigkeiten in die Kapillarröhrchen führte zu keiner Gerinnungsverhinderung, da keine ausreichende Mischung des aufgezogenen Blutes mit dem gerinnungsverhindernden Mittel in den Kapillarröhrchen eintrat. Es konnte nur durch intravenöse Entnahme eine größere Blutmenge abgenommen und mit einem der üblichen gerinnungsverhindernden Mittel versetzt werden. Aber die intravenöse Entnahme stellt einen größeren Eingriff dar, der in keinem Verhältnis steht zu der geringen Blutmenge, die für die von Ponsold ausgearbeitete Absorptionsmethode nötig ist.

Es wurden nun Untersuchungen mit dem Präparat „Liquoid Roche" angestellt. Es handelt sich um ein wasserlösliches Derivat polymerisierter aromatischer Substanzen und ist chemisch polyanetholsulfosaures Natrium. Es stellt ein hellbraunes Pulver dar, das im Wasser quillt und sich darin sehr langsam aber reichlich löst. Die wässrige Lösung ist neutral und wird weder durch Erhitzen noch durch verdünnte Säuren und Alkalien verändert. Die gerinnungshemmende Wirkung des Liquoids nach der Methode von Waldschmidt-Leitz bestimmt, zeigt seine hervorragende Wirkung. Es genügen 0,00026 Gramm des Präparates um 4 ccm Ziegenblut ungeronnen zu erhalten. Die Wirkung des Liquoids beruht nicht auf der Ausfällung von Calcium, sondern auf dem Prinzip des Hirudins, das einen Stoff von hochmolekularem Bau darstellt und dadurch eine Gerinnungshemmung hervorruft.

Es wurden nun systematisch Versuche mit Lösungen verschiedener Konzentrationen von Liquoid Roche durchgeführt, und zwar wurden 0,5—10 %ige Lösungen verwandt. Auf verschiedene Art wurde versucht, die Kapillarröhrchen für die Blutentnahme zu präparieren und dadurch eine Gerinnungsverhinderung herbeizuführen.

Zunächst wurden die Kapillarröhrchen mit den verschiedenen Lösungen einfach durchspült und dann Blut aufgezogen. Doch diese Art bewährte sich nicht, es trat Gerinnung ein. Dann wurden die Kapillarröhrchen durchspült und eine „Säule" von 1 Millimeter Liquoid in dem Kapillarröhrchen gelassen. Auch dieses führte nur zum Teil zu guten Ergebnissen . Erst die Durchspülung der Kapillarröhrchen und vielleicht eine zurückgelassene Säule in der Länge von 5 Millimeter Liquoid in den Kapillarröhrchen führte zu dem gewünschten Erfolg und zwar war es die 5 %ige Lösung, die die besten Ergebnisse zeitigte.

Technik der Blutentnahme bei Anwendung von Liquoid.

Es werden das Ohrläppchen oder die Fingerbeere und der Schnäpper wie zu jeder anderen Blutentnahme mit Alkohol oder Äther gereinigt.

Ehe man nun den Einstich mit dem Schnäpper vornimmt, nimmt man die für die Untersuchung benötigten Kapillarröhrchen und beschickt diese mit der 5 %igen Liquoidlösung. Hierzu werden die

Kapillarröhrchen nur in die Lösung getaucht und infolge der Kapillarattraktion steigt die Flüssigkeit in denselben hoch. Dann werden die Kapillarröhrchen durch mehrmaliges Schwenken mit dem Liquoid durchspült, damit die Wand überall benetzt ist. Die in dem Kapillarröhrchen befindliche Liquoidsäule wird durch Auftupfen auf Fließpapier auf ungefähr eine Länge von mindestens $^1/_2$ Zentimeter reduziert, es kann aber auch 1 Zentimeter sein.

Danach erfolgt nun der Einstich mit dem Schnäpper. In den hervortretenden Blutstropfen taucht man diejenige Öffnung des Kapillarröhrchens, wo sich die Liquoidsäule befindet, hinein. Bei dem Aufziehen des Blutes ist nun genau darauf zu achten, daß sich die Liquoidsäule nicht hochzieht, da sich sonst eine Luftblase zwischen das Liquoid und das aufgezogene Blut setzt und diese die Vermischung des Blutes mit dem Liquoid sehr erschwert oder sogar unmöglich macht. Wird das Blut nun regelrecht aufgezogen und das Liquoid sich mit dem Blut vermischt, so ist die Verhinderung der Gerinnung gewährleistet. Durch das vorherige Benetzen der Innenwand des Kapillarröhrchens kommt ein schnelles Aufsteigen und damit eine bessere Durchmischung zustande. Doch die Praxis hat ergeben, am besten noch 3 Zentimeter des Kapillarröhrchens freizulassen, also nur etwa 7 Zentimeter Blut aufzuziehen, damit eine intensive Durchmischung des Blutes mit dem Liquoid erreicht wird. Hierzu läßt man den Inhalt des Kapillarröhrchens nach der Entnahme noch mehrere Male hin und her fließen und so wird dann eine genügende Vermischung erreicht. Das eine Ende des Kapillarröhrchens wird zugeschmolzen, damit das Blut auf dem Transport nicht ausläuft.

Ist keine Flamme zur Hand, so kann man sich folgendermaßen behelfen: Man sticht das Kapillarröhrchen vorsichtig einmal durch Plastellina und es ist durch einen Pfropf Plastellina gut verschlossen. Dieser Propf kann später abgefeilt werden und das Kapillarröhrchen endgültig zugeschmolzen werden.

Das auf diese Weise mit der 5 %igen Liquoidlösung entnommene Blut hält sich ohne weiteres 48 Stunden ohne Gerinnung. Ja selbst nach einer Woche konnte noch keine Gerinnung festgestellt werden. Hämolyse war selbst nach 14 Tagen nicht zu beobachten.

Das Blut wird nun mit einer elektrischen Zentrifuge bei mittlerer Tourenzahl (2000 Umdrehungen) 5 Minuten lang sedimentiert. Manchmal traten nur noch ganz kleine Gerinnsel auf, diese waren aber so klein, daß sie gar nicht weiter berücksichtigt zu werden brauchen. Sie setzten sich an der zentrifugierten Blutkörperchensäule oben ab, sind also spezifisch leichter als die Blutkörperchen selbst, offenbar wegen des spezifisch leichten Fibrins.

Wie schon gesagt, wurden die Untersuchungen zur Bestimmung der Rezeptorstärke nach der von Ponsold ausgearbeiteten Absorptionsmethode mit konstanten Serummengen und variierten Blutkörperchensedimentmengen durchgeführt.

Es wurden zunächst Untersuchungen angestellt, die auf der Überlegung basierten, die Grenze zwischen eingetretener und aus-

bleibender Agglutination zu bestimmen, also die Erschöpfung des Serums festzustellen an der Agglutinabilität der zu untersuchenden Blutkörperchen bei fraktionierten Zusätzen. Doch diese Untersuchungen schlugen fehl, da sie zu ungenaue Werte ergaben. Hierbei wurden Erfahrungen über die Beseitigung von Fehlerquellen bei Untersuchungen dieser Art gesammelt, die bei den folgenden Untersuchungen verwertet werden konnten. Diese Erfahrungen erstreckten sich vor allen Dingen darauf, die Untersuchungsbedingungen möglichst gleichmäßig zu gestalten.

So wurde auf eine gleichmäßige Stärke des Serums geachtet, die dadurch erreicht wurde, daß das verwendete Testserum stets von derselben Person stammte. Ebenso wurde beachtet, immer eine Familie zu derselben Tageszeit zu untersuchen, um einen Wechsel der Beleuchtung zu vermeiden.

Bestimmung der Rezeptorstärke durch Feststellen des Grenzwertes der Absorptionsblutkörperchenmenge.

Das Prinzip der Methode beruht darauf, daß zu einer bestimmten Serummenge, die in mehreren Kapillaren aufgezogen wird, verschiedene Mengen Blutkörperchen zugesetzt werden, und zwar soviel, wieviel erfahrungsgemäß annähernd notwendig sind, um das Serum zu „neurtalisieren". Diese Methode stellt gewissermaßen auch ein Titrieren dar, bei dem aber nicht, wie üblich, zu verschiedenen Serummengen gleiche Blutkörperchenmengen zugesetzt werden, sondern ein Titrieren, bei dem zu gleichen Serummengen verschiedene Blutkörperchenmengen zugesetzt werden. Die Titergrenze, das ist die Rezeptorstärke, wird durch diejenige Blutkörperchenmenge festgelegt, durch welche das Serum von seinen Agglutininen befreit, bzw. neutralisiert wird, also diejenige Blutkörperchenmenge, die gerade ausreicht, dem Serum seine Agglutinine zu entziehen.

1. Technik.

Bei dem mit Liquoid entnommenen Blut wird zunächst die Blutgruppe bestimmt, und zwar erstrecken sich die Untersuchungen nur auf die Blutgruppen A und AB.

Es ist — gemessen an der Agglutinabilität — bekannt, daß z. B. von dem A-Rezeptor ungefähr 20 bis höchstens 30 % (in Bezug auf die vorgelegte Serummenge) an Blutkörperchen erforderlich sind, um das Anti-A-Serum zu erschöpfen. Will man nun im Einzelfall diesen Grenzwert genau bestimmen, dann sind mehrere Kapillarröhrchen anzusetzen, in denen Blutkörperchen in den Mengen von 10, 15, 20 und 25 % zugesetzt werden.

Dazu wird in diesen 4 Kapillarröhrchen zunächst einmal mit Tinte die Länge von 50 Millimeter markiert. Dann wird errechnet, wieviel 10, 15, 20 und 25 % der Länge von 50 Millimeter betragen. Diese ermittelten Mengen werden jeweils von den 50 Millimetern abgezogen und dieser Punkt markiert. Dann wird bis zu diesem letzteren Punkt das vorzulegende Serum aufgezogen, und zwar in

allen 4 Kapillarröhrchen. Um ein möglichst langsames Überfließen des Serums in die Kapillarröhrchen zu ermöglichen und genau an dem markierten Punkt den Zufluß unterbrechen zu können, ist das Kapillarröhrchen, in das man das Serum aufziehen will, möglichst senkrecht zur Oberfläche des Serums zu stellen. Dann steigt das Serum ganz langsam auf und man kann zur rechten Zeit den Zufluß unterbrechen. Zieht man nämlich zuviel Serum auf und muß den Überschuß erst aus dem Kapillarröhrchen entfernen, so bleibt immer etwas Serum an der Kapillarröhrchenwandung haften und dieses bewirkt später bei der Auswertung Fehlerquellen. Alsdann wird zu jedem einzelnen Kapillarröhrchen von dem zu untersuchenden Blutkörperchensediment soviel hinzugetan, bis das Ende der Serumsäule den 50-Millimeterpunkt erreicht. Alle Kapillarröhrchen sind also mit Untersuchungsmaterial (also Serum + Blutkörperchengemisch) etwa bis zur Hälfte angefüllt, aber in jedem der Röhrchen finden sich verschiedene Mengen an Blutkörperchen und gleiche Mengen an Serum, wobei im Prinzip die Serummenge als das Konstante und die Blutkörperchenmenge als das zu variierende gilt.

Nach dem Zusetzen der Blutkörperchen wird das Mischen vorgenommen, das wird etwa 10 Minuten lang durchgeführt, und zwar durch Hin- und Herfließenlassen der Flüssigkeit in den Kapillarröhrchen von einem zum andern Ende. Hierzu werden alle Kapillarröhrchen auf einen Kapillarständer gebracht und auf diesem oder in einer Mischapparatur das Mischen vorgenommen. Kurz vor Ablauf der 10 Minuten werden die Kapillarröhrchen etikettiert und zugeschmolzen. Nach dem Zuschmelzen wird 20 Minuten lang bei mittlerer Tourenzahl zentrifugiert.

Um Zeit zu ersparen und währenddessen schon weitere Untersuchungen vorbereiten zu können, wird das Mischen der Flüssigkeit in den Kapillarröhrchen in einer Mischapparatur durchgeführt, die das Mischen automatisch vornimmt. Sie besteht aus einem kleinen Motor, einem Widerstand und einem turmähnlichen Gestell mit einer daran senkrecht befestigten Scheibe, die durch den Motor in rotierende Bewegung versetzt wird. Die Kapillarröhrchen werden strahlenförmig auf dieser Scheibe befestigt und durch die Rotation werden sie so bewegt, daß bei einer Umdrehung von 180 Grad das Ende des Röhrchens, das vorher nach oben stand, nun nach unten zeigt. Dadurch fließt die in dem Kapillarröhrchen befindliche Flüssigkeitssäule von dem einen zum anderen Ende. Da dieses Mischen in Kapillarröhrchen von 0,5 Millimeter Durchmesser ausgeführt wird, tritt Flüssigkeit beim Senkrechtstellen der Röhrchen infolge der Kapillarattraktion nicht aus. Es wird dadurch eine intensive Durchmischung des Inhalts des Kapillarröhrchens erreicht.

2. Auswertung.

Nach dem Zentrifugieren wird der die Blutkörperchen enthaltende Teil an einem Millimeterstab ausgemessen und auf die vorgelegte Serummenge (Länge der Serumsäule) prozentual bezogen.

Jetzt wird dieser Teil des Kapillarröhrchens, der die Blutkörperchen enthält, abgefeilt und zu dem Serum etwa $^1/_2$—1 Millimeter vom Sediment der zu untersuchenden Blutkörperchen in jedes Kapillarröhrchen hineingetan. Durch diesen Zusatz von den ursprünglichen (also beim Vorliegen von A_1 mit A_1-Blutkörperchen und beim Vorliegen von A_2 mit A_2-Blutkörperchen) Blutkörperchen soll festgestellt werden, in welchen der Kapillarröhrchen die Absorption eine vollständige und in welchen derselben sie eine unvollständige ist.

Hierbei kommt es darauf an, daß nicht eine beliebig lange Zeit verstreichen darf bis abgelesen wird, sondern daß das Ablesen etwa 10 Minuten nach dem Zusatz der Testblutkörperchen (ursprüngliche!) zu beginnen hat und 30 Minuten nach dem Zusatz der Blutkörperchen beendet sein muß.

Nimmt man das Ablesen zu einer späteren Zeit vor, so kann der Fall eintreten, daß in allen Kapillarröhrchen eine Agglutination erfolgt ist, weil eben die verwandten Blutkörperchenmengen nahe der Grenzmenge liegen.

Treten z. B. beim Auswerten des Serums in dem Kapillarröhrchen, in dem 10 % Blutkörperchen zugesetzt worden waren, noch Agglutinate auf und mit 15 % Blutkörperchen keine mehr, so liegt der Wert der Blutkörperchenmenge, die die Rezeptorstärke darstellt, zwischen 10 und 15 %. Es könnte nun noch eine neue Reihe von Kapillarröhrchen angesetzt werden mit dem Prozentgehalt von 11, 12, 13 und 14 %, d. h. 5,5, 6, 6,5 und 7 Millimeter Blutkörperchensäule. Dies hat aber seine Schwierigkeiten, denn es muß bedacht werden, daß es sich hier nur um kleinste Blutkörperchensedimentmengen handelt, und zwar differieren die einzelnen Stufen doch nur um 0,5 Millimeter. Es kann also bei der Markierung mit Tinte an den Kapillarröhrchen ein ganz exakter Zusatz nicht erfolgen, sondern nur eine annähernd richtige Blutkörperchensedimentmenge zugesetzt werden, deren eigentlicher Wert erst nach der Absorption errechnet werden kann.

Bei den folgenden Untersuchungen wird nur ein Zwischenwert bestimmt, also wenn der Grenzwert zwischen 10 und 15 % liegt, 12,5 %. Der Gang der Untersuchung ist natürlich derselbe wie vorher. Tritt hierin dann eine Agglutination ein, so liegt der Grenzwert eben zwischen 12,5 und 15 % oder wenn keine Agglutination auftritt zwischen 10 und 12,5 %. Doch mittels dieser Methode kommt man praktisch nahe genug an den eigentlichen Wert heran, ohne daß sehr viel Zeit dazu benötigt wird. Denn es kann ja gleichzeitig eine ganze Familie untersucht werden, indem die einzelnen Kapillaren etikettiert und diese mit Namen und Prozentgehalt versehen werden.

3. Untersuchungsergebnisse.

Nach dieser Methode zur Bestimmung der Rezeptorstärke durch Feststellen des Grenzwertes der Absorptionsblutkörperchenmenge wurden nun 30 Familien mit insgesamt 99 Personen untersucht und versucht, die Vererbung der Rezeptorstärke in den einzelnen Familien zu bestimmen. Aus den Werten, zwischen denen die Rezeptorstärke liegt, wurde der besseren Übersicht wegen ein Mittelwert gebildet,

Es wurden außerdem die Blutuntergruppen A_1 und A_2 bestimmt, um einen Vergleich mit der Rezeptorstärke zu erhalten. Die Untersuchungsergebnisse sind aus nachstehender Tabelle zu ersehen.

Tabelle.

Nr.		Bezeichnung	Blutgruppe	Untergruppe	Rezeptorstärke liegt zwischen %	Mittelwert
	1	Vater	A	A_1	22,5—25,7	24,1
I	2	Mutter	A	A_1	17,7—19,4	18,5
	3	Kind	A	A_1	23,4—25,2	24,3
	4	Kind	A	A_1	17,9—20,9	19,4
	1	Vater	A	A_1	16,4—19,1	17,8
II	2	Mutter	A	A_1	18,6—21,2	19,9
	3	Kind	A	A_1	16,2—18,8	17,5
	1	Vater	A	A_1	16,2—18,0	17,1
III	2	Mutter	A	A_1	16,4—20,0	18,2
	3	Kind	A	A_1	17,4—20,0	18,7
	1	Vater	A	A_1	20,0—20,6	20,3
IV	2	Mutter	A	A_1	18,3—20,8	19,5
	3	Kind	A	A_1	19,7—21,4	20,5
	1	Vater	A	A_1	17,8—20,1	18,9
V	2	Mutter	A	A_1	16,1—18,5	17,3
	3	Kind	A	A_1	16,5—18,8	17,6
	1	Vater	A	A_1	17,3—18,7	18,0
VI	2	Mutter	A	A_1	19,4—21,7	20,5
	3	Kind	A	A_1	16,8—18,9	17,8
	4	Kind	O	—	—	—
	1	Vater	A	A_1	16,2—21,0	18,6
	2	Mutter	A	A_2	24,0—28,2	26,1
VII	3	Kind	A	A_2	25,2—27,7	26,4
	4	Kind	A	A_2	23,9—27,8	25,9
	5	Kind	A	A_2	25,2—28,4	26,8
	6	Kind	A	A_2	24,2—27,0	25,6
	1	Vater	A	A_2	22,6—25,8	24,2
VIII	2	Mutter	A	A_2	23,4—24,2	23,8
	3	Kind	A	A_2	22,1—25,1	23,6
	4	Kind	A	A_2	21,9—26,1	24,0
	1	Vater	A	A_2	24,6—27,2	25,9
	2	Mutter	O	—	—	—
IX	3	Kind	A	A_2	22,4—28,0	25,2
	4	Kind	A	A_2	25,0—27,1	26,1
	5	Kind	O	—	—	—
	1	Vater	A	A_1	15,9—17,7	16,8
X	2	Mutter	A	A_2	22,4—24,0	23,2
	3	Kind	A	A_2	21,9—25,3	23,6
	1	Vater	A	A_1	16,1—18,7	17,4
XI	2	Mutter	A	A_2	21,5—24,1	22,8
	3	Kind	A	A_2	22,1—23,9	23,0
	1	Vater	A	A_1	16,8—18,8	17,8
XII	2	Mutter	A	A_2	22,4—23,7	23,1
	3	Kind	A	A_1	16,3—18,9	17,6
	1	Vater	A	A_2	23,4—28,5	25,9
XIII	2	Mutter	A	A_1	15,5—18,1	16,8
	3	Kind	A	A_1	16,4—17,8	17,1

Nr.		Bezeichnung	Blut-gruppe	Unter-gruppe	Rezeptor-stärke liegt zwischen %	Mittel-wert
	1	Vater	A	A_2	22,1—24,7	23,4
XIV	2	Mutter	A	A_1	15,8—17,2	16,5
	3	Kind	A	A_2	21,4—24,2	22,8
	4	Kind	A	A_1	15,1—17,1	16,1
	1	Vater	A	A_1	16,4—19,8	18,1
XV	2	Mutter	A	A_2	22,3—24,5	23,4
	3	Kind	A	A_1	17,1—19,9	18,5
	1	Vater	A	A_1	16,4—22,0	19,2
XVI	2	Mutter	B	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	16,4—20,6	18,5
	1	Vater	A	A_1	16,7—18,9	17,8
XVII	2	Mutter	B	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	17,7—21,9	19,8
	1	Vater	A	A_1	19,0—20,4	19,7
XVIII	2	Mutter	O	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	17,7—21,9	19,8
	1	Vater	A	A_1	17,5—19,7	18,6
XIX	2	Mutter	O	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	16,9—20,7	18,8
	1	Vater	A	A_1	16,5—17,9	17,2
XX	2	Mutter	O	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	15,8—19,2	17,5
	1	Vater	A	A_1	16,2—18,2	17,4
XXI	2	Mutter	O	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	16,4—19,2	17,8
	1	Vater	A	A_1	17,4—19,2	18,3
XXII	2	Mutter	O	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	18,1—19,9	19,0
	1	Vater	O	—	—	—
XXIII	2	Mutter	A	A_1	15,5—18,1	16,8
	3	Kind	A	A_1	16,2—18,6	17,4
	1	Vater	O	—	—	—
XXIV	2	Mutter	A	A_2	22,0—24,8	23,4
	3	Kind	A	A_2	21,9—25,9	23,9
	1	Vater	A	A_1	20,2—21,2	20,7
XXV	2	Mutter	B	—	—	—
	3	Kind	A	A_1	18,7—21,1	19,9
	1	Vater	B	—	—	—
XXVI	2	Mutter	A	A_1	16,2—20,4	18,3
	3	Kind	A	A_1	17,9—19,1	18,5
	1	Vater	A	A_1	16,2—18,6	17,4
XXVII	2	Mutter	AB	A_1B	15,9—17,7	16,8
	3	Kind	A	A_1	15,2—19,2	17,2
	1	Vater	A	A_2	22,3—26,5	24,4
XXVIII	2	Mutter	AB	A_1B	17,2—19,0	18,1
	3	Kind	A	A_1	16,8—20,8	18,8
	1	Vater	AB	A_1B	17,6—20,8	19,2
XXIX	2	Mutter	A	A_1	16,5—21,1	18,8
	3	Kind	AB	A_1B	18,0—21,0	19,5
	1	Vater	B	—	—	—
XXX	2	Mutter	AB	A_2B	20,2—26,6	23,4
	3	Kind	AB	A_2B	22,1—25,7	23,9

Auswertung der untersuchten Fälle.

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, daß bei den Mitgliedern der untersuchten Familien zwischen der Rezeptorstärke der Eltern und der der Kinder eine Abhängigkeit besteht, die bis zu einem gewissen Grade an eine Identität herankommt, so daß an die Möglichkeit der Vererbung der Rezeptorstärke gedacht werden kann.

Denn bei sämtlichen untersuchten Familien haben die Kinder fast dieselbe Rezeptorstärke wie der eine oder der andere Elter. Es kommen immer nur geringe Schwankungen vor, die offenbar noch auf Unvollkommenheit der Technik beruhen.

Es wurde nun noch die Fehlerquote ermittelt, und zwar wurde die Differenz gebildet aus den Mittelwertzahlen von dem Kind und von dem Elter, von dem angenommen wird, daß er die Rezeptorstärke an das Kind vererbt. Diese sämtlichen Differenzen wurden addiert und daraus ein Mittelwert gebildet, dieser ist 0,4. Die höchste Differenz fand sich im Fall XVII, wo sie 2 beträgt. Aber dieses ist eine Ausnahme, da sich sämtliche anderen Differenzen unter 1 halten. Die geringste Differenz war im Fall XVIII, wo sie nur 0,1 beträgt.

Hingegen ist der Unterschied der Mittelwertzahlen des Elter und des Kindes, das von diesem die Rezeptorstärke erbt, zum anderen Elter im Durchschnitt 4,0. Im Vergleich zu der Fehlerquote von 0,4 beträgt diese also nur 10 % und es kann wohl gesagt werden, daß hier ein tatsächlicher Unterschied besteht, und es kann nicht behauptet werden, daß die Unterschiede alle im Bereich der Fehlerquote liegen. So beträgt diese Differenz z. B. in Fall VI 2,6 und im Fall XII 5,4. Nur im Fall VIII beträgt sie 0,4 und im Fall XXVII ist sie 0,5. Diese Werte liegen also in der Fehlerquote oder zu nahe daran, als daß sie verwertet werden könnten. Diese Familien kommen also in der Auswertung nicht in Betracht, da die Werte zu ungenau ist.

Die Vererbung läßt sich nun besonders gut ersehen in den Familien, wo nur ein Elter der Blutgruppe A angehört und der andere Elter einer anderen Blutgruppe, wie das in den Fällen XVI—XXVI dargestellt ist. Hier sieht man ohne weiteres, daß zwischen der Rezeptorstärke des Kindes und der des Vater oder der Mutter fast eine Übereinstimmung besteht. Auch in den Familien, in denen alle Familienmitglieder der Blutgruppe A und außerdem der Untergruppe A_1 angehören, läßt sich eine Vererbung nachweisen (Fälle I—VI). So erbt z. B. in Fall I das erste Kind die Rezeptorstärke vom Vater und das zweite Kind die der Mutter. Im Fall II vererbt sich die Rezeptorstärke vom Vater auf das Kind. Durch analoge Schlüsse kann das auch bei den weiteren Familien festgestellt werden. Da naturgemäß nicht soviele Familien mit A_2 vorkommen, konnte nur eine „reine A_2-Familie" untersucht werden (Fall VIII), doch hier kann man die Vererbung der Rezeptorstärke nicht weiter differenzieren, da sämtliche Werte innerhalb der Fehlerquote liegen. Es könnte vielleicht angenommen werden, daß das erste Kind die Rezeptorstärke von der Mutter und das zweite die vom Vater

erbt. Aber dieses ist sehr unbestimmt. Im Fall VII ist die Vererbung der Rezeptorstärke von der Mutter auf sämtliche Kinder ersichtlich. Ähnlich klar liegt der Vererbungsgang in den Fällen IX—XV. Dieselben Vererbungsverhältnisse finden sich bei der Blutgruppe AB, wo nur die Rezeptorstärke von A bestimmt wurde (Fälle XXVII—XXX). Im Fall XXVII wird wohl die Rezeptorstärke vom Vater auf das Kind vererbt werden, es ist dies hier wieder schwieriger festzustellen, da nur verhältnismäßig geringe Differenzen zwischen den einzelnen Werten bestehen. Im Fall XXVIII liegen die Verhältnisse wieder klar, dort wird die Rezeptorstärke von der Mutter (AB) auf das Kind (A) vererbt. Der Fall XXIX zeigt eine Vererbung der Rezeptorstärke vom Vater (AB) auf das Kind (AB).

Auffallend und charakteristisch ist der Unterschied der Rezeptorstärke zwischen A_1 und A_2, wobei A_1 eine stärkere Rezeptorstärke hat als A_2. Dieses läßt sich durch die ganze Tabelle hindurch verfolgen. Die Rezeptorstärke stellt den reziproken Wert des Prozentwertes der Blutkörperchenmenge dar. Der Prozentwert für A_1 liegt im Durchschnitt bei 18,4 %, der für A_2 bei 24,3 %. Also hat die Rezeptorstärke von A_1 einen Wert von 5,4 (100 : 18,4) und die für A_2 einen solchen von 4,1 (100 : 24,3). Das bedeutet demnach, daß A_1 stärker als A_2 ist. Daß dieser Unterschied tatsächlich besteht, läßt sich aus den Höchst- und Tiefstwerten für A_1 und A_2 ersehen. So liegt ja der Durchschnitt für A_1 bei 18,4 % und der Wert geht herauf bis 20,8 %, wenn man den Fall I außer Acht läßt, wo für A_1 ein Wert von 24,3 vorliegt, der aber vielleicht durch weniger gute Beherrschung der Technik, da es die erste untersuchte Familie war, hervorgerufen wurde. Für A_2 liegt der Durchschnitt bei 24,3 %, und dieser Wert geht herab bis 22,8 %. Also es findet sich bei beiden Extremen immer noch eine Differenz von 2 %. Es läßt sich demnach eine Differenzierung von A_1 und A_2 durchführen, da keine Überschneidung der Werte von A_1 und A_2 eintritt.

Die Untersuchungen zeigen aber weiter, daß die Differenzierung über die Gruppendifferenzierung in A_1 und A_2 hinausgeht und auch innerhalb der Gruppe noch eine Differenzierung möglich ist, wie das in den ersten sechs Familien sehr gut zu erkennen ist.

Man kann nun hier auf die Vermutung kommen, daß sich die Blutuntergruppen vielleicht wiederum in Untergruppen teilen, daß vielleicht ein stärkeres und ein schwächeres A_1 und A_2 besteht und sich so eine gewisse Gesetzmäßigkeit in die Differenzierung von A_1 und A_2 bringen läßt. Doch in dieser Hinsicht ist keine strenge Teilung möglich, da die Werte für A_1 und A_2 in der verschiedensten Höhe liegen und offenbar ganz individuell verschieden sind.

Es war nun noch zu überlegen, ob vielleicht durch die Bestimmung der Rezeptorstärke darauf geschlossen werden kann, ob ein homozygotes A oder ein heterozygotes A vorliegt. Doch in dieser Beziehung war keine Differenzierung möglich.

Es liegt nun der Gedanke nahe, diese neue Methode zur Vaterschaftsbestimmung zu benutzen, und es ist zu bedenken, inwieweit diese Methode praktisch verwertbar ist. Liegt zum Beispiel der Fall

vor, daß Mutter, Kind und zwei als Vater in Betracht kommende Personen der Untergruppe A_1 oder A_2 angehören, und die Mutter nicht dieselbe Rezeptorstärke wie das Kind hat, einer der als Vater in Frage kommenden Personen auch nicht die gleiche Rezeptorstärke hat wie das Kind, so kann dieser als Erzeuger ausgeschlossen werden. Durch diese Differenzierung nach der Rezeptorstärke innerhalb der Untergruppen A_1 und A_2 ergibt sich eine weitere Ausschlußmöglichkeit.

Zusammenfassung.

1.) Die Stärke des Rezeptors A (= Bindungsfähigkeit) wurde bestimmt durch Feststellen des Grenzwertes der Absorptionsblutkörperchenmenge, die erforderlich ist, um die Agglutinine eines Anti-A-Serums vollständig zu binden.

2.) Die Bestimmung des Grenzwertes der Absorptionsblutkörperchenmenge erfolgt nach dem vereinfachten Absorptionsverfahren nach Ponsold, indem die Absorptionsblutkörperchenmenge volumenometrisch gemessen und die Auswertung des Serums qualitativ vorgenommen wurde.

3.) Die Untersuchungen zur Bestimmung der Vererbung der Stärke des A-Rezeptors wurden an 30 Familien (84 A-Fälle) vorgenommen.

4.) Es hat sich ergeben, daß das Kind die Rezeptorstärke mit dem einen oder dem anderen der Eltern gemeinsam hat, offenbar ist also die Rezeptorstärke vererblich.

5.) Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß mittels der volumenometrischen Bestimmung der Rezeptorstärke auch eine Differenzierung innerhalb der Untergruppen A_1 und A_2 je nach Stärke des Rezeptors möglich ist.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Doz. Dr. Ponsold für die Anregung zu diesem Thema und seine freundlichen Ratschläge meinen ergebensten Dank aussprechen.

LITERATUR.

Kohmann, Die praktische Verwertbarkeit des vereinfachten Absorptionsverfahrens zur Bestimmung der Untergruppen A_1 und A_2. (In Vorbereitung.)

Moskow, Die Untersuchungen über Beständigkeit und Vererbung der Isoagglutinationsempfindlichkeit der roten Blutkörperchen. (Untergruppen in den Merkmalen B, M und N.) Dt. Ztschr. f. gerichtl. Med. 24. Bd., 5. Heft.

Ponsold, Die volumenometrische Rezeptorstärkebestimmung. (In Vorbereitung.)

— Ein Mikroabsorptionsverfahren zum Nachweis der Bluntergruppen A_1 und A_2. Dt. Ztschr. f. gerichtl. Med. 28. Bd., 1.—3. Heft.

— Ein Absorptionsverfahren ohne Titerreduktionsbestimmung zum Nachweis der Blutimmunfaktoren M und N. Dt. Ztschr. f. gerichtl. Med. 26. Bd., 1.—3. Heft.

— Die Bestimmbarkeit der Blutgruppenzugehörigkeit an frischem Blut in Glaskapillarröhrchen. Münch. Med. Wochenschr. 1933, Nr. 41, S. 1594.

LEBENSLAUF.

Am 27. Juni 1913 wurde ich, Hans Holz, als Sohn des Oberdeckoffiziers Ernst Holz in Wilhelmshaven geboren. Ich besuchte zunächst, bis 1923 die Städt. Oberrealschule in Wilhelmshaven und dann das Staatl. Domgymnasium zu Merseburg, hier legte ich am 15. Februar 1932 die Reifeprüfung ab. Ich wandte mich dem Studium der Medizin zu und studierte zunächst in Halle und bestand hier im Oktober 1934 die ärztliche Vorprüfung. Dann studierte ich in Freiburg (1 Semester) und wieder in Halle und bestand hier am 14. Dezember 1937 das medizinische Staatsexamen. Ich bin Reichsdeutscher und wohne in Kötzschen bei Merseburg.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen